

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-163160

(43)Date of publication of application : 29.06.1993

---

(51)Int.Cl.

A61K 45/06  
A61K 31/07  
A61K 31/11  
A61K 31/12  
A61K 31/14  
A61K 31/20  
A61K 31/23  
// A61K 31/375  
A61K 31/44  
A61K 31/525  
A61K 31/595  
(A61K 45/06  
A61K 31:07 )  
(A61K 45/06  
A61K 31:20 )  
(A61K 45/06  
A61K 31:23 )  
(A61K 45/06  
A61K 31:11 )

---

(21)Application number : 03-351295

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO  
LTD

(22)Date of filing : 13.12.1991

(72)Inventor : OMORI TOSHIHIRO  
YANAI MINORU

---

(54) NUTRIENT PREPARATION FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS  
DISEASE CAUSED BY IMMUNE DEPRESSION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject nutrient preparation effective for improving the immune depression caused by the administration of carcinostatic agent and having excellent therapeutic effect by adding a specific amount of a retinoid compound to a nutrient preparation composed mainly of proteins.

CONSTITUTION: The objective nutrient preparation is produced by adding 1-5mgwt.% (in terms of solid component) of a retinoid compound such as retinoic acid and retinol palmitate to a nutrient preparation composed mainly of proteins, carbohydrates, lipids, vitamins and minerals.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-163160

(43)公開日 平成5年(1993)6月29日

| (51)Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 45/06            | A D D | 8415-4C |     |        |
| 31/07                    | A B D | 8413-4C |     |        |
| 31/11                    | A G A | 8413-4C |     |        |
| 31/12                    |       | 8413-4C |     |        |
| 31/14                    |       | 8413-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-351295

(22)出願日 平成3年(1991)12月13日

(71)出願人 000006699

雪印乳業株式会社

北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号

(72)発明者 大森 俊弘

栃木県宇都宮市築瀬町347-1 コーポシ  
ュベステル201

(72)発明者 柳井 稔

栃木県宇都宮市南大通り4-6-9 コー  
ポシュベステルーII 202

(74)代理人 弁理士 藤野 清也

(54)【発明の名称】 免疫低下に伴う感染症の予防及び治療用栄養剤

(57)【要約】

【構成】 固形分重量あたりレチノイド化合物を1-5重量mg%含有せしめてなる、抗癌剤投与患者のための栄養剤。栄養剤は、蛋白質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラルを主成分とするものである。

【効果】 抗癌剤の投与に伴う免疫能の低下を改善し、免疫能の低下に伴って発生する感染症を予防し、治療効果を高めることができる。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 蛋白質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラルを主成分とする栄養剤において、固形分重量あたりレチノイド化合物を1-5mg 重量%含有せしめてなる、抗癌剤投与にともなう免疫低下を改善する作用を有する栄養剤。

【請求項2】 レチノイド化合物がレチノイン酸、若しくはレチノールパルミテートである請求項1記載の栄養剤。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明は、抗癌剤投与に伴う免疫能の低下とこれにともなう発生する感染症の予防及び治療効果を有することを特徴とする栄養剤に関する。

**【0002】**

【従来の技術】 栄養と疾病との間には重要な関係があることが近年明らかになり、特に免疫と栄養の関係が重要視されている。栄養の低下に伴い、生体の本来もつ免疫能は低下し、細菌感染症などを誘発する。このため、最近では外科手術などの生体に過大な負荷を及ぼした場合でも、回復促進や、免疫能の低下を防止するため、積極的に高カロリー栄養補給を行うことが一般化されており、高カロリー輸液や経腸栄養などの栄養補給方法が開発されている。このような栄養補給により、栄養低下にともなう免疫能の低下は大幅に予防できる。一方、疾病や、治療に伴う免疫能の低下による感染症がしばしば問題となっている。特に癌患者は、担癌状態では免疫の大幅な低下がしばしば認められる。これは食欲不振にともなう栄養低下や、腫瘍組織が生産する免疫抑制物質や、癌治療のために施される、放射線照射、抗癌剤投与によることがあきらかとなっている。このため、癌治療においては、栄養管理に加えて、免疫療法剤、例えばクレチンやピシバニール、インターフェロン、G-CSFなどの投与が行われている。しかし癌治療にともなう免疫の低下、特に感染症の治療には著名な効果は得られていない。また抗癌剤の投与は免疫の担当細胞を産生する骨髄機能を抑制すると同時に、消化管粘膜を障害し、感染しやすい状態を招くことが知られている。このためしばしば、抗癌剤投与に伴う内因性の感染症が発生する。

**【0003】**

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らはこのような抗癌剤の投与に伴って発生する免疫低下や感染症の発症機構について検討を行い、栄養管理によりこのような症状の予防や治療が可能なることを見出した。したがって本発明は抗癌剤投与に伴う免疫能の低下とこれにともなう発生する感染症の予防及び治療効果を有する栄養剤を提供することを課題とする。

**【0004】**

【課題を解決するための手段】 本発明は、高カロリーの栄養補給が可能でありかつ、抗癌剤の投与に伴って低下

した免疫能を改善し、細菌性感染症の予防及び治療効果のある栄養剤組成物を提供するものである。

【0005】 栄養成分が、単に生体の機能維持や成長に必須の成分であるばかりでなく特定の疾病に対する治療効果などさまざまな薬理効果を有することが近年明らかになり、このような機能を有する食品成分を含む食品が機能性食品として注目を集めている。本発明においては従来から食品に含まれる成分、なかでもビタミンAとして通常よばれているレチノイド化合物のもつ免疫活性と蛋白質、脂肪、糖質、ビタミン類、ミネラル類を含む栄養組成物をあわせもち、かつ従来問題とされてきたレチノイド化合物の毒性発現を低減させることを可能としている。

【0006】 ビタミンAは肝油から夜盲症に有効な成分として分離され、種々の誘導体として存在する。これらの誘導体を含めてレチノイド化合物として総称されている。ビタミンAは国際単位(IU)で表記され、レチノイド化合物であるレチノール0.3 $\mu$ gを1IUとして表記する。レチノイドは抗癌作用をもち、特にレチノイン酸は皮膚癌などに強い効果をもつが毒性が強いため実際の臨床使用には至っていない。レチノイド化合物は大量に摂取すると脳圧亢進や肝臓障害などを引き起こす。ビタミンAの摂取量は成人では男2000IU(レチノール換算0.6mg)/日、女1800IU(レチノール換算0.54mg)/日として所要量が定められている。またレチノイドの毒性はマウスを用いたLD50はレチノール4100mg/kg、レチノイン酸4000mg/kg以上などとなっている。

【0007】 一般には、レチノイド化合物はビタミンAとしての効果を期待して食品中に添加される。病態栄養剤として種々の製品が市販されているが、これらは100g当たりの含量として500~1000IUのビタミンAが含有されていることが表示されている。これはレチノール換算で0.15-0.3mgであり、本発明者らが見いだした、免疫能の低下防止や感染症の予防、治療にはまったく不足している。蛋白質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラルを主成分とする栄養剤組成物において、栄養剤の固形分重量あたりレチノイド化合物を1-5mg重量%以上を含有していることが、必要である。また100g当たり10mgを越えるとレチノイドの副作用の問題が出てくるため、10mgを越えないことが望ましい。10mgを越えた量の栄養剤とする場合は、他の食品と併用し、一日当たりの摂取量を低減させることが必要である。

【0008】 また、蛋白質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラルを主成分とする栄養剤組成物にレチノイドを必要量配合することにより、栄養補給による免疫能の回復が期待できる。さらに、レチノイド単独投与の場合に発生する毒性も抑制できる。

【0009】 本発明において使用するレチノイド化合物としてはビタミンAとして知られている、レチノール、レチナール、レチノイン酸、3-デヒドロレチノール

、3-デヒドロレチナール、3-デヒドロレチノイン酸及びこれらのエステルや誘導体であれば使用できる。またこれらの化合物以外であってもレチノイドとして一般に知られているものであれば使用できる。

【0010】本発明において使用する蛋白質としては、消化し易く、栄養価の高いものが用いられる。たとえば鶏卵蛋白質、乳蛋白質、大豆蛋白質、魚肉蛋白質、肉蛋白質やこれらの酵素加水分解物、ペプチド混合物、アミノ酸混合物などが使用される。特に、抗癌剤投与により消化吸収能が低下した患者を対象としており、可能な限り、消化吸収のよいものを選択することが必要である。この観点からは、アミノ酸混合物、ペプチド混合物、酵素加水分解物などが好ましい。

【0011】脂質は、必須脂肪酸の供給と高カロリー補給のために動植物油を配合する。また中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)などカイロミクロンを經由しないで吸収される脂質を使用すれば、消化吸収の低下した患者であっても容易に高カロリーを補給できる。必須脂肪酸の補給のためには、大豆油、コーン油、サフラワー油などを使用すればよい。また魚油、や乳脂肪を使用してもよい。またこれらの油脂の混合物であっても良い。

【0012】本発明に使用する糖質としては、デンプン、デキストリン、およびその加水分解物が使用される。またブドウ糖、果糖などの単糖、しょ糖、乳糖、マルトースなどの二糖類を使用してもよい。

【0013】本発明において、蛋白質、脂質、糖質の配合割合は、本発明の栄養剤において、固形分あたり、蛋白質は10-40重量%、脂質5-30重量%、糖質50-80重量%とする。脂質は、消化吸収能の低下した抗癌剤投与患者においては30重量%以下とすることが望ましいが、MCTなどの脂質を使用することにより、さらに増量することも可能である。

【0014】微量成分であるビタミンは、ビタミンA以外は必要所要量を満たすように添加する。また微量元素やミネラルは上記の成分から由来するが、さらに栄養上必要な成分を塩の形で添加する。さらに必要より乳化剤、安定剤を添加し、栄養組成物の乳化安定性を維持させることができる。

【0015】本発明栄養剤にはさらに、食物繊維として

微結晶セルロース、マンナン、ペクチンなどを必要に応じて添加することができる。これらの食物繊維は、投与患者の消化管を刺激し、消化吸収活動を活性化させ、便秘防止などの効果を期待できる。

【0016】本発明の栄養剤は、原料を溶解、混合し攪拌、殺菌、均質化を行い、液状の製品とすることができる。また均質化後噴霧乾燥や、凍結乾燥を行い粉末状とすることができる。粉末状の製品は患者に投与する場合は、水や温湯で15-25%の固形分濃度で投与すればよい。

【0017】本発明の栄養剤は通常、レチノイドとして、1日当たり、1-30mgあるいは、1000-2000kcalを投与する。栄養剤としては200-500g程度を投与する。このようにして、本発明栄養を抗癌剤投与により免疫能が低下した患者に投与することにより、栄養状態の改善と、免疫能低下にともなう感染症の予防及び治療を行うことができる。

【0018】以下に本発明を実施例及び実験例により具体的に説明する。

【実施例1】ミルクカゼイン62kg、これを溶解するための炭酸ナトリウム1.3kg、粉末水飴273kg、中鎖脂肪酸トリグリセリド61kg、コーン油19kg、ビタミンD油(50万IU/g)13g、レチノイン酸またはレチノールパルミテート5.2g、ビタミンE15gに水584kgを添加し、混合液1000kgを得た。このものの固形分は40重量%であった。この混合液を殺菌、均質化した後噴霧乾燥して原粉320kgを得た。次に原粉65kg、分解率75%の乳糖脱脂粉乳28kg、全脂粉乳6kg、L-メチオニン150g、L-トリプトファン60g、炭酸カルシウム140g、コハク酸クエン酸鉄ナトリウム50g、ビタミンB1 0.5g、ビタミンB6 1g、ビタミンC 10.2g、ニコチン酸アミド4.5g、パントテン酸カルシウム3.4g、葉酸90mgを粉混合して製品を得た。得られた製品の分析値は以下の表1の通りである。なおこのもののエネルギーは100g当たり451kcalであった。この製品90gを滅菌蒸留水340mlに溶解し、経口あるいは経腸栄養剤として癌患者に1日400gを数回に分けて投与した。

【0019】

【表1】

## 栄養成分値

| 成 分 名                    | 分析値        |
|--------------------------|------------|
| 蛋 白 質                    | 20g        |
| 脂 肪                      | 15         |
| 糖 質                      | 59         |
| 灰 分                      | 3.2        |
| カルシウム                    | 440mg      |
| 鉄                        | 5mg        |
| ビタミンC                    | 10.2mg     |
| ビタミンB1                   | 0.5mg      |
| ビタミンB2                   | 0.8        |
| ビタミンB6                   | 1.0        |
| ビタミンB12                  | 0.68       |
| ビタミンD                    | 100IU      |
| ビタミンE                    | 3.4IU      |
| ニコチン酸アミド                 | 4.5mg      |
| パントテン酸カルシウム              | 3.4mg      |
| 葉 酸                      | 90 $\mu$ g |
| レチノイン酸または<br>レチノイルパルミテート | 5mg        |

【0020】

となるように調整した。

【実施例2】下記表2の配合組成により、実施例1と同様に栄養剤組成物を製造した。レチノイン酸およびレチノールパルミテートは製品100gあたり1mg、または5mg

【0021】

【表2】

## 配合組成表

| 原 材 料        | 配 合 量 |
|--------------|-------|
| コーンスターチ      | 45.5% |
| カゼイン         | 24.5  |
| 蔗 糖          | 10.0  |
| 微結晶セルロース     | 5.0   |
| MCT          | 3.0   |
| サフラワー油       | 3.0   |
| $\alpha$ 澱 粉 | 1.0   |
| ミネラル混合物      | 7.0   |
| ビタミン混合物      | 1.0   |

【0022】得られた製品の100g当たりの栄養成分含量の分析値は以下の表3の通りであった。

【0023】

【表3】

栄養成分値

| 成 分 名                    | 分析値           |
|--------------------------|---------------|
| 蛋 白 質                    | 24.5g         |
| 脂 肪                      | 6             |
| 糖 質                      | 61.6          |
| 灰 分                      | 4.2           |
| カルシウム                    | 891mg         |
| 鉄                        | 4mg           |
| ビタミンC                    | 18mg          |
| ビタミンB1                   | 1.5mg         |
| ビタミンB2                   | 1.5           |
| ビタミンB6                   | 1.0           |
| ビタミンB12                  | 50 $\mu$ g    |
| ビタミンD                    | 100IU         |
| ビタミンE                    | 3.0IU         |
| ビタミンK                    | 0.2mg         |
| ビオチン                     | 10 $\mu$ g    |
| イノシトール                   | 15mg          |
| 塩化コリン                    | 300mg         |
| パントテン酸カルシウム              | 2.0mg         |
| 葉 酸                      | 0.1mg         |
| レチノイン酸または<br>レチノイルパルミテート | 1mg 又は<br>5mg |

## 【0024】

【実験例】本実験例においては、実施例2で作成した栄養剤を用いて、抗癌剤5-FU投与により免疫を低下させたマウスに対する免疫能低下防止効果及び感染症の予防治療効果を確認した実験例を示す。また栄養剤中のレチノイド含量は100gあたり0.4mgをコントロールとし、これにはレチノールアセテートを使用し、試験群として1mg、5mgの2段階で実験を行った。またレチノイドとしてはレチノイン酸、レチノールパルミテートの2種類を用いた。レチノイン酸1mg、5mg投与群をRA-10、RA-50、レチノールパルミテート1mg、5mg投与群をRP-10、RP-50とそれぞれ呼称する。

## 【0025】①実験動物

7週令C3H/Heマウス(雌、体重 $20 \pm 1$ g)を用い、予備飼育後実験に用いた。マウス腹腔内に5-FU(協和発酵製)25mg/kgを隔日に5回投与し、免疫抑制モデルを作成した。

## 【0026】②栄養組成物の投与

マウスへ5-FU投与当日より試験食を摂取させた。試験食は自由摂取とし、セルロースを1%添加したものを与えた。1群36匹とし、10日目に7匹を臓器重量測定のため解剖し、7匹を遅延型過敏反応(DTH)の測定に、15匹を感染実験に使用した。

## 【0027】③体重への効果

5-FUの投与により体重は減少する。しかし本発明の栄養剤を投与した場合、体重はすみやかに5-FU非投与群と同等まで回復する。第1図にレチノイン酸10mgまたはレチノインパルミテート10mg投与群の体重の変動を示した。本栄養剤は5-FU投与による体重の減少を回復させることが確認された。またレチノイド単独大量投与にともなう影響も観察されなかった。これは栄養剤組成物としての投与による効果と考えられる。

## 【0028】④白血球数、骨髄細胞数、腹腔細胞に対する効果

5-FUなどの抗腫瘍剤は免疫に関与する骨髄細胞などの抑制が大きい。レチノド投与10日目の白血球数、骨髄細胞数、腹腔細胞に対する効果を測定した。白血球数は、後眼窩静脈叢から採血を行い、EDTA入りチューブに採取し、白血球数を多項目自動血球計数装置E-4000(東亜医用電子製)にて測定した。骨髄細胞数は、脱血屠殺したマウスの後趾大腿骨の一本を採取し、ツベルクリン針付注射筒を用い、冷ハanks液にて骨髄液を押し出し、細胞を得て、これを計数の材料とした。集めた細胞を含む液を3000rpm 5分間遠心分離し、得られた細胞をトリス塩酸バッファーで処理することにより赤血球を破壊した後、ハanks液で一定量として、血球計算板を用いて骨

髄細胞数を計測した。腹腔細胞数は、脱血屠殺したマウスの腹腔内に冷ハンクス液5mlを注入し、腹壁をマッサージした後回収し、更にハンクス液で腹腔内を3回洗浄し、腹腔細胞を採取し、液量を一定としこれを計数材料

とした。血球計算板を用い腹腔内細胞数を求めた。

【0029】結果を表4に示す。

【表4】

レチノド投与10日めの白血球数、骨髓細胞数、腹腔細胞に対する効果

| 食餌    | 5-FU | 白血球数<br>$\times 10^3 / \text{ml}$ | 骨髓細胞数<br>$\times 10^3 / \text{ml}$ | 腹腔細胞数<br>$\times 10^3 / \text{ml}$ |
|-------|------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 対 照   | —    | 42.8 $\pm$ 11.3 <sup>b</sup>      | 18.0 $\pm$ 2.3                     | 3.8 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>         |
| 対 照   | +    | 28.8 $\pm$ 1.8                    | 14.8 $\pm$ 4.2                     | 2.4 $\pm$ 0.2                      |
| RA-10 | +    | 36.6 $\pm$ 7.6 <sup>b</sup>       | 15.2 $\pm$ 3.8                     | 2.8 $\pm$ 0.2                      |
| RA-50 | +    | 41.2 $\pm$ 14.4 <sup>b</sup>      | 15.5 $\pm$ 3.2                     | 2.6 $\pm$ 0.3                      |
| RP-10 | +    | 35.6 $\pm$ 3.8 <sup>b</sup>       | 15.0 $\pm$ 4.0                     | 2.2 $\pm$ 0.1                      |
| RP-50 | +    | 37.6 $\pm$ 5.1 <sup>b</sup>       | 15.3 $\pm$ 2.8                     | 2.4 $\pm$ 0.2                      |

<sup>b</sup> 5-FU添加対照群との間で危険率1%で有意差あり。

【0030】表4にみられるように、本発明の栄養剤の投与により白血球数は有意に改善された。また、骨髓細胞数も改善の傾向をしめした。本発明の栄養剤が5-FU投与による白血球数の減少の対して改善効果があることが確認された。

【0031】⑤細菌感染抵抗性に対する効果

本発明の栄養剤を投与し10日目に*Listeria monocytigenes* (L.m.) EGD株の生菌を感染させ、死亡率と臓器内菌数により一次感染抵抗性を検討した。L.m.を $7.25 \times 10^5$ をマウス腹腔内に接種した場合、対照群は5-FU非投与群が14日まで全例生存したのに対し、5-FU投与群は全例死亡

した。一方レチノイド投与群は、レチノイン酸投与群は全例生存し、またRP-10は20%の生存率をしめし、RP-50は40%の生存率を示した。またL.m.を $1 \times 10^5$ をマウス静脈内に投与し、2日後の脾臓を摘出し、ホモゲナイズした後、滅菌生理食塩水で希釈し、トリプトソイ寒天平板培地に塗布して20時間培養したコロニー数を測定し、脾臓中の細菌数を算出した。下記表5に死亡率と臓器内菌数の測定結果を示す。

【0032】

【表5】

L.m.投与マウス死亡率及び臓器内菌数に及ぼす効果

| L.m. 投与菌数 |      | $1.25 \times 10^5$ | $7.25 \times 10^5$ | $1 \times 10^5$ |
|-----------|------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 食餌        | 5-FU | 死 亡 率              | 死 亡 率              | 臓器内細菌数          |
| 対 照       | —    | 0/5                | 0/5                | 100             |
| 対 照       | +    | 0/5                | 5/5                | 465             |
| RA-10     | +    | 0/5                | 0/5                | 174             |
| RA-50     | +    | 0/5                | 0/5                | 29              |
| RP-10     | +    | 0/5                | 4/5                | 387             |
| RP-50     | +    | 0/5                | 3/5                | 379             |

\*臓器内生菌数は5-FU非投与対照を100とした相対値で示した。

【0033】レチノイド投与群に顕著な延命効果が認められた。また臓器内細菌数は5-FU投与群と比較して抑制されており、特に、RA-50群は5-FU非投与群と比較しても抑制されており、脾臓の抗菌活性が高まっていることが確認された。

【0034】以上の実験結果から本発明の栄養剤は、栄養補給と免疫増強作用を有し、抗癌剤投与に伴う免疫低下によって発生する感染症の予防治療効果を有すること

が確認された。

【0035】

【発明の効果】本発明の栄養剤は、それを投与することによって、抗癌剤投与に伴う免疫能の低下を防止し、さらにこれにともなって発生する感染症を予防し、治療効果を高めることができる。

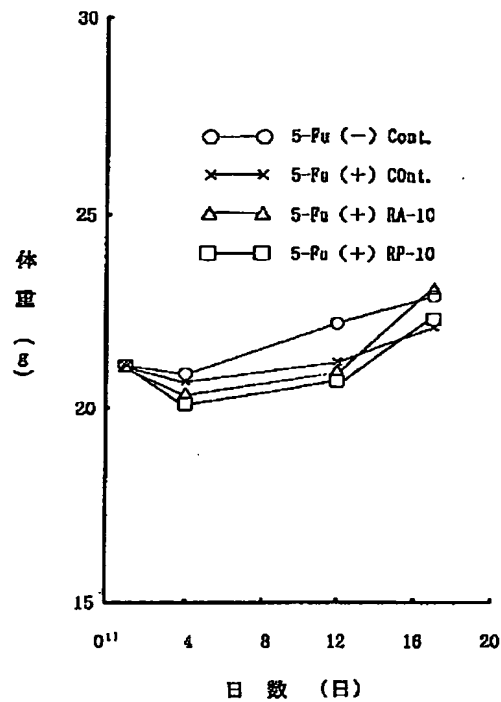
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の栄養剤を投与したラットの体重変動を



示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 31/20

31/23

// A 6 1 K 31/375

31/44

31/525

31/595

(A 6 1 K 45/06

31:07)

(A 6 1 K 45/06

31:20)

(A 6 1 K 45/06

31:23)

(A 6 1 K 45/06

31:11)

識別記号

ADF

ADZ

庁内整理番号

8413-4C

8413-4C

7252-4C

F I

技術表示箇所